
COUY-LEBARD, L.
c 1780 ?

INFECTION PSEUDO-TUBERCULEUSE

PAR LES VOIES DIGESTIVES

PAR

M. le docteur LEDOUX-LEBARD

CHEF DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE DES ENFANTS MALADES

(SERVICE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

Lorsque des microbes pathogènes pénètrent dans le tube digestif d'un animal, ils subissent dans ce milieu des actions très complexes et encore mal connues, mais dont l'effet résultant peut, semble-t-il, s'énoncer assez simplement. Si l'ingestion détermine la maladie ou la mort, c'est que les germes ont pénétré dans l'intimité des tissus, comme après une véritable inoculation, ou qu'ils ont pullulé sur place et empoisonné l'organisme de leurs sécrétions ; si, au contraire, les microbes ingérés n'altèrent en rien l'état de santé, c'est qu'atteints dans leur virulence par les sucs digestifs, ils deviennent indifférents ou que la muqueuse, par sa structure propre, oppose une barrière infranchissable à ces germes et à leurs produits toxiques. Ce seul énoncé suffit à montrer la complexité du problème et l'étendue des recherches à faire, si l'on n'en voulait négliger aucun terme. Au lieu de l'envisager sous cette forme générale, nous nous sommes borné à en détacher les propositions suivantes dont l'étude,

en ce qui a trait à la pseudo-tuberculose, forme l'objet de ce travail.

Le micro-organisme de la pseudo-tuberculose, en pénétrant dans les voies digestives, peut-il infecter l'animal?

En cas d'infection possible, quelles sont les lésions qu'il détermine et aussi quelles relations existe-t-il entre cette forme de la maladie et celles où la porte d'entrée est indifférente?

La possibilité d'infecter les animaux en leur faisant ingérer des cultures de pseudo-tuberculose a été indiquée par A. Pfeiffer au Congrès des naturalistes allemands (septembre 1889). Dès le début de nos recherches sur la pseudo-tuberculose, nous avons aussi reproduit la maladie, par ingestion de cultures, mais sans publier le fait. Depuis, nous avons souvent répété ce genre d'expérience, afin d'étudier les caractères d'infection par les voies digestives. Les animaux utilisés étaient des cobayes auxquels on faisait avaler des organes écrasés de cobayes pseudo-tuberculeux ou des cultures de pseudo-tuberculose délayées dans l'eau stérilisée. Ces cultures ont deux origines. Les unes proviennent d'organes de cobayes inoculés en série en partant d'animaux de même espèce atteints de tuberculose zoogléique. Elles ont été conservées depuis environ deux ans par ensemencements successifs sur agar peptonisé, à la température de la chambre; les autres ont pour point de départ une culture de pseudo-tuberculose qui nous a été remise par MM. Charrin et Roger et qui a servi également à des ensemencements en séries sur le même milieu nutritif. Ces deux séries de cultures présentent d'ailleurs les mêmes caractères, ainsi que nous l'avons

dit dans un précédent mémoire (1), où nous avons exposé les raisons qui nous font considérer comme de même nature la tuberculose zoogléique et la pseudo-tuberculose miliaire de Charrin et Roger.

Nous indiquerons néanmoins, dans le résumé de nos observations, la provenance des cultures employées.

L'ingestion était pratiquée à l'aide d'un tube en verre long de $0^m,15$, ouvert aux deux bouts et légèrement renflé en olive à l'un d'eux. L'orifice correspondant à l'olive était aussi plus étroit. Le tube était plongé par cette extrémité dans le liquide à faire ingérer, puis enlevé. On y maintenait le liquide comme dans une pipette ordinaire, par l'occlusion avec le doigt de l'orifice supérieur; puis l'extrémité olivaire étant introduite dans la bouche de l'animal, on réglait à volonté l'écoulement du liquide, en variant le degré de cette occlusion. Dans quelques cas seulement, le liquide fut versé sur de la mie de pain qu'on distribuait aux cobayes.

I. *Pseudo-tuberculose à forme aiguë, par ingestion de culture.* — L'ingestion par un cobaye d'une dose massive de culture, par exemple de toute la couche blanchâtre qui s'est formée en 15 jours, à 20°, à la surface de l'agar peptonisé d'un tube ordinaire de culture, cette ingestion peut amener la mort de l'animal au bout d'une à deux semaines. On trouve à l'autopsie une hypertrophie des ganglions abdominaux et une éruption granuleuse de l'intestin et du foie, qu'il est impossible, à l'examen macroscopique, de distinguer d'une tuberculose vraie des mêmes or-

(1) Grancher et Ledoux-Lebard, *Recherches sur la tuberculose zoogléique* (*Arch. de méd. expérim.*, 1889, t. I, p. 203).

ganes. L'erreur ne sera évitée que si l'on connaît la date de l'inoculation, la tuberculose vraie ne donnant pas, en 15 jours, des lésions aussi avancées. D'ailleurs, rien de variable comme l'abondance de l'éruption intestinale : elle apparaît au premier coup d'œil, lorsque d'innombrables granulations soulèvent la tunique séreuse de l'intestin ; il faut, au contraire, un examen attentif pour la découvrir lorsque, devenant de plus en plus discrète, elle n'est représentée que par de rares granulations. En même temps que ces dernières, il peut exister des lésions plus étendues en surface, formant des plaques de couleur blanc jaunâtre qui infiltrent les tuniques intestinales et tiennent sans doute à la confluence de granulations très rapprochées.

Abondants ou rares, les pseudo-tubercules ont leur siège d'élection sur le cæcum. Cette localisation paraît en rapport avec l'importance fonctionnelle de cet organe qui, chez les rongeurs, prend un grand développement et peut être considéré comme un second estomac où s'accumule la masse alimentaire pour être soumise à l'absorption.

Les ganglions abdominaux sont hypertrophiés, principalement ceux qui répondent au segment malade de l'intestin. Les ganglions du méso-cæcum sont donc atteints de préférence. Hypertrophiés, ramollis, ils laissent s'écouler, à la coupe, un liquide purulent, épais, d'aspect crémeux.

Le foie est criblé de granulations miliaires, la rate plus rarement. Les reins, les poumons ne présentaient rien d'anormal, à l'examen macroscopique, dans nos observations.

Pseudo-tuberculose miliaire intestinale, ganglion-

naire, hépato-splénique, ainsi peut se résumer la topographie des lésions de cette forme rapide.

II. *Forme lente.* — Les cobayes ne meurent pas toujours, après l'ingestion de culture même à dose massive. Ils continuent souvent à se bien porter en apparence, et lorsqu'on les sacrifie, après quelques semaines, ou bien on ne trouve que des organes sains, ou bien il existe encore des lésions de l'intestin, des ganglions et du foie, de même nature que les précédentes, mais différentes à d'autres égards.

Les lésions intestinales sont ordinairement très réduites. C'est dans ces formes surtout qu'elles pourraient facilement échapper à l'observation. Elles affectent plutôt ici la forme de petites plaques caséeuses du cæcum.

La lésion dominante siège dans le foie et les ganglions de l'abdomen. Au lieu de granulations semblables aux granulations miliaires de la vraie tuberculose, on trouve alors de véritables abcès caséeux. Comme dans les formes rapides, les ganglions du méso-cæcum sont les plus atteints, indiquant ainsi la portion de l'intestin où s'est opérée l'absorption de matière virulente.

Ils acquièrent le volume de petits pois et forment, par leur réunion, des masses bosselées infiltrant ce repli du péritoine. A la section, ces masses laissent sourdre du pus de consistance épaisse.

A la surface du foie, il existe des nodules caséeux (de 1 à 5, dans nos observations) saillants, de la grosseur d'un grain de chènevis. Autour de ces nodules volumineux, le parenchyme est quelquefois semé de granulations plus petites.

Comme on le voit, dans cette forme lente, la lésion

intestinale est très réduite, la pseudo-tuberculose est presque exclusivement ganglionnaire et hépatique. On peut supposer que la lésion intestinale, quelque limitée qu'elle soit, a été le point de départ d'infections locales secondaires ou que le micro-organisme peut franchir, sans s'y cultiver, la paroi intestinale et produire des altérations hépato-ganglionnaires primitives. La question est insoluble, puisqu'on peut toujours soupçonner l'existence d'une lésion microscopique de l'intestin passée inaperçue. Nos expériences montrent du moins que l'infection hépatique accompagne constamment l'entérite pseudo-tuberculeuse, dans les formes rapides comme dans les formes lentes et que dans ces dernières elle est avec l'hypertrophie ganglionnaire la lésion de beaucoup la plus importante.

Chez les animaux qui, après ingestion de doses massives de culture, ne présentent aucun signe de maladie, la résistance à l'infection n'est pas toujours imputable à la qualité ou à la quantité de la culture. Si l'on fait ingérer à des cobayes la même dose de culture, il arrive souvent que les uns meurent de pseudo-tuberculose miliaire et que d'autres continuent à se bien porter ou sont atteints seulement de la forme lente. Mais nous ignorons les conditions de l'immunité chez les animaux qui résistent. Ces derniers sont d'autant plus nombreux qu'on emploie des doses plus faibles de culture. L'immunité ne paraît pas détruite par le jeûne préalable, par l'inoculation abdominale de teinture d'opium, en vue de diminuer les mouvements péristaltiques. Le carbonate de soude (5 cc. d'une solution à 5 p. 100), administré environ une demi-heure avant l'ingestion de la culture, a paru

plus efficace. Dans un cas, la mort est survenue 2 jours plus tôt que chez le cobaye témoin qui n'avait pas pris de carbonate de soude ; dans un second cas, elle a eu lieu le 10e jour, tandis que le cobaye témoin sacrifié le 23e jour ne présentait que les lésions de la forme lente.

III. *Caractères histologiques.* — Nous avons étudié les pseudo-tubercules, dans les cas d'infection par les voies digestives, sur des coupes du foie et de l'intestin. Leur structure reste celle que nous avons décrite dans notre précédent mémoire. Les différences ne portent que sur l'état plus ou moins avancé du foyer. Amas de petites cellules fortement colorées par le picro-carmin, le bleu de méthylène, la fuchsine, le nodule peut avoir toutes les dimensions, depuis le plus faible agrégat cellulaire jusqu'au foyer visible à l'œil nu. Dans les formes rapides de la pseudo-tuberculose par ingestion, d'innombrables granulations infiltrent le parenchyme hépatique ; les plus petites ne se voient qu'au microscope, les plus volumineuses atteignent 1 à 2 millimètres de diamètre. Dans les formes lentes, on ne trouve dans le foie que de rares foyers, mais alors bien plus volumineux. Le reste du parenchyme n'est pas altéré. Sur les coupes, la partie centrale du foyer se détache souvent et il ne reste plus que la zone périphérique entourée elle-même d'une couche de fibres d'épaisseur variable, qui indique bien une tendance à la guérison. Comme de pareilles lésions sont en petit nombre, que dans plusieurs cas d'ensemencements avec les organes lésés, on ne put obtenir de culture ; que, d'autre part, les animaux paraissent bien supporter ces altérations dont on ne constate ordinai-

rement la présence qu'en les sacrifiant plusieurs semaines après l'inoculation, il y a bien des raisons de penser que la forme lente est souvent une forme curable. Le microbe ne laisse d'autres traces de son passage que ces foyers cicatriciels.

Les pseudo-tubercules intestinaux sont situés dans la couche sous-muqueuse de l'intestin, entre la tunique musculeuse et la couche musculaire de la muqueuse. Cette couche musculaire est souvent éraillée



Plaque pseudo-tuberculcuse du cæcum. (Cobaye) grossiss. $\frac{18}{1}$. — 1. Amas dc cellules embryonnaires. 2. Revêtement épithélial d'une glande tubulée plongeant dans la masse des cellules embryonnaires. 3. Culs-de-sac de glandes tubulées, entraînés au sein de la tumeur pscudo-tuberculcuse.

ou détruite par places, et alors les glandes de Lieberkühn, privées du soutien que leur offre normalement le plan musculaire, s'effondrent, leurs revêtements épithéliaux plongent dans le foyer sous-jacent à l'état de tronçons, de fragments complètement isolés, ou encore en continuité avec les membranes qui tapissent le conduit glandulaire.

Dans plusieurs essais de coloration de l'intestin et du foie, par la méthode de Kühne, dans les formes rapides comme dans les formes lentes, nous n'avons jamais pu démontrer la présence du microbe. Cependant, le procédé de Kühne réussit dans les pseudo-

tuberculoses par inoculation péritonéale, bien que non constamment. On ne peut conclure de là à l'absence du microbe, attendu que nous avons souvent obtenu des ensemencements fertiles avec les foies des cobayes morts de pseudo-tuberculose à forme rapide, après ingestion de culture. Ces insuccès d'un procédé de coloration qui réussit d'ordinaire se comprennent mieux lorsqu'on sait les variations singulières du micro-organisme de la pseudo-tuberculose suivant le milieu qu'il habite. Le passage à travers l'intestin peut suffire à modifier la vitalité et, par suite, la colorabilité du microbe.

Les lésions que nous venons d'étudier ressemblent aux lésions tuberculeuses. Mais, comme il n'est guère probable que l'organisme réagisse d'une façon identique, en présence de microbes d'espèce distincte, il faut s'attendre à trouver des différences à côté de ces traits communs. D'abord, les cellules géantes manquent d'ordinaire dans les pseudo-tubercules. Si on assimile ces derniers aux tubercules vrais, ce ne peut être qu'aux variétés lymphoïdes dépourvues de cellules géantes. On pourrait aussi les considérer comme de petits foyers de suppuration. D'après Pfeiffer, les cellules épithélioïdes sont rares dans les pseudo-tubercules et le processus se rapproche davantage de celui de la morve. Il est plus rapide que dans la tuberculose, la suppuration y est plus précoce et le pus moins caséeux, plus liquide. Déjà, dans notre premier travail, nous insistions sur ces différences de marche entre les deux processus.

Évolution plus rapide, absence ordinaire de cellules géantes, voilà donc ce qui distingue les lésions pseudo-tuberculeuses. Ce sont là des différences dans le degré

et l'intensité plutôt que dans la nature et l'essence des phénomènes de réaction cellulaire qui produisent ici le tubercule, là, ce qu'on est convenu d'appeler le pseudo-tubercule. Il était utile de connaître ces faits pour apprécier avec vérité les rapports entre les deux maladies.

IV. — *Comparaison de la pseudo-tuberculose par ingestion avec les autres formes de la maladie.* Il nous reste à comparer les résultats de nos expériences avec les données que nous possédons déjà sur la pseudo-tuberculose expérimentale.

De tous les modes d'inoculation avec des cultures de pseudo-tuberculose, celui qui provoque le plus rapidement la mort est l'inoculation dans le sang. — Nous ne l'avons employé, il est vrai, que chez le lapin. — Les animaux meurent en deux ou quatre jours sans lésions visibles, avec granulations viscérales microscopiques.

On peut mettre au deuxième rang, au point de vue de la rapidité de la mort, l'inoculation par les voies respiratoires. Les cobayes auxquels on introduit dans la trachée quelques gouttes de culture meurent en quatre ou cinq jours avec des hépatisations pulmonaires ou bien avec des infiltrations du poumon tout à fait comparables à la pneumonie caséeuse de l'homme.

Lorsqu'on fait usage de la sonde stomacale pour faire ingérer des cultures aux cobayes, on peut les inoculer involontairement par la voie trachéale si quelques gouttes de liquide virulent tombent dans le larynx au moment du retrait de la sonde. C'est ce qui arriva probablement pour un de nos cobayes. Il avait ingéré, avec la sonde stomacale, une culture de pre-

mière génération, provenant d'un cobaye mort de tuberculose zoogléique. Il mourut en quelques jours avec des foyers de pneumonie caséeuse vraiment remarquable par sa ressemblance parfaite, à l'état macroscopique, avec la phtisie caséeuse humaine. Les lésions pulmonaires contenaient de belles zooglées.

L'inoculation péritonéale tue les cobayes en quatre ou huit jours. Sur un très grand nombre de cobayes ainsi inoculés, nous n'en avons vu qu'un seul résister. On trouve à l'autopsie une péritonite avec un peu d'ascite et des pseudo-membranes qui masquent plus ou moins les granulations viscérales.

Au contraire, l'inoculation sous-cutanée, lorsqu'elle est suivie d'une généralisation viscérale, produit l'éruption granuleuse avec toute sa netteté. Les organes abdominaux sont farcis de pseudo-tubercules miliaires que ne masquent plus, dans l'abdomen, les exsudats inflammatoires. Mais cette infection n'est pas constante. Tout se borne parfois à un abcès caséeux au point d'inoculation, abcès qui peut guérir. Il arrive aussi que l'abcès fait défaut et, alors, l'inoculation n'a pas de suites, soit qu'elle demeure absolument inoffensive, soit qu'elle ne produise que des lésions curables. C'est ainsi que sur quatre cobayes inoculés sous la peau avec une culture, un seul mourut de pseudo-tuberculose miliaire généralisée. Les trois autres, qui continuaient à se bien porter, furent inoculés dans le péritoine et moururent cette fois avec les lésions abdominales communes.

La pseudo-tuberculose par ingestion représente le dernier terme de cette série par ordre décroissant, quant à la rapidité et à la certitude de l'infection. Nous avons, pour la clarté de la description, distingué

deux groupes de cas : 1° les formes rapides avec éruption miliaire, sans exsudats péritonéaux, ou par suite les granulations se détachent avec la même netteté que dans les pseudo-tuberculoses par inoculation sous-cutanée; 2° les formes lentes avec lésions insignifiantes de l'intestin, hypertrophie ganglionnaire et abcès du foie.

Avec nos cultures, nous n'avons obtenu de résultats positifs, au moyen de l'ingestion chez le cobaye, qu'avec de fortes doses. Il est vrai que les cultures ont pu être modifiées dans leur virulence par des ensemencements longtemps continués sur le même milieu nutritif; mais les rapports que nous avons établis entre les divers modes d'inoculation n'en subsistent pas moins, car les mêmes cultures ou des cultures de générations voisines ont été employées dans ces diverses expériences.

Que l'on compare maintenant les diverses formes que nous venons d'esquisser avec les types correspondants de la tuberculose de Koch, et l'on sera frappé de l'analogie. C'est là, il nous semble, un des faits les plus intéressants dans l'histoire de la pseudo-tuberculose. Si l'on s'en tient aux seuls caractères macroscopiques, le pseudo-tubercule ne peut être distingué du tubercule vrai; au microscope on ne le différencie du tubercule lymphoïde sans cellules géantes que par la recherche des bacilles. Enfin, la comparaison des effets obtenus par les divers modes d'inoculation, avec le bacille de Koch, d'une part, avec le bacille de la pseudo-tuberculose, d'autre part, montre, ici et là, les mêmes types anatomo-pathologiques, les mêmes modes d'invasion de l'organisme par les deux espèces de microbes. Dans les infec-

tions par les voies digestives, en particulier, la pseudo-tuberculose intestinale à marche rapide correspond à la tuberculose vraie de l'intestin à type miliaire, tandis que la pseudo-tuberculose localisée du cæcum avec hypertrophie ganglionnaire prédominante rappelle l'adénite tuberculeuse mésentérique (carreau).

Nous reproduisons ici un résumé des principales expériences sur lesquelles repose le mémoire qui précède :

Obs. I. — *Ingestion de culture de pseudo-tuberculose par deux cobayes 1 et 2. Le cobaye 1 meurt au bout de 7 jours — Pseudo-tuberculose de l'intestin, du foie et de la rate. Le cobaye 2 est sacrifié au bout de 24 jours. Pseudo-tuberculose des ganglions abdominaux et du foie.*

La culture employée est une première culture obtenue en ensemençant sur gélose le foie d'un lapin mort de pseudo-tuberculose. Cette culture est délayée dans un peu d'eau stérilisée. Le 22 mai 1889, deux cobayes mangent de la mie de pain imbibée de cette émulsion.

Le cobaye 1 meurt le 5 juin. Autopsie : l'intestin est semé de nombreuses granulations, la plupart du volume d'un grain de millet. D'autres sont plus grosses ou forment des plaques caséeuses. C'est sur le cæcum que les tubercules sont le plus abondants et le plus volumineux. Le foie et la rate sont également infiltrés de granulations. Les poumons sont congestionnés sans tubercules visibles.

L'ensemencement du foie sur un tube de gélose a donné une culture. Au microscope, les granulations du foie sont constituées par des amas de cellules lymphatiques sans cellules géantes.

Le cobaye 2 est sacrifié le 22 juin. A l'autopsie, pas de lésion visible de l'intestin, pas de péritonite, mais seulement une hypertrophie des ganglions abdominaux correspondant au cæcum. A la surface du foie apparaissent 5 à 6 pseudo-tubercules caséeux de 5 à 6 millimètres de diamètre,

les uns sphériques, les autres irréguliers et entourés d'un liséré rougeâtre. Autour de ces tubercules volumineux, on distingue de fines granulations grises légèrement déprimées par rapport à la surface environnante. La rate paraît saine.

Au microscope, les granulations hépatiques paraissent formées de cellules lymphatiques pressées les unes contre les autres. Les plus gros tubercules du foie sont entourés de zones fibreuses. Ce sont des tubercules de guérison. Le centre sans consistance disparaît souvent pendant les manipulations de la coupe; mais des fragments restent adhérents à la face interne de la capsule : ce sont des amas de cellules lymphatiques.

Obs. II. — *Ingestion par un cobaye d'une culture de pseudo-tuberculose. Mort le 9e jour. Pseudo-tuberculose du foie et de la rate.*

La culture est une première culture obtenue en ensemençant le foie d'un lapin mort de pseudo-tuberculose. Ce foie examiné au microscope présentait des zooglées.

L'ingestion a lieu le 7 mai; le cobaye meurt le 16 mai. Son cadavre a été mangé en partie par des rats qui ont pu s'introduire dans sa cage. Mais il reste encore le foie, la rate et les reins. Ces derniers organes sont indemnes. Le foie et la rate sont criblés de granulations miliaires. De trois tubes de gélose ensemencés avec le foie un seul a donné une culture très limitée. Les tubercules du foie sont constitués par des amas de leucocytes. On n'a pu y déceler de microbes.

Obs. III. — *Ingestion d'une dose massive de culture de pseudo-tuberculose. Mort le 10e jour. Pseudo-tuberculose du cæcum, des ganglions abdominaux, du foie.*

Ce cobaye a ingéré une dose massive de culture représentée par 2 cc. d'une émulsion composée de 4 cc. d'eau stérilisée et de 3 cultures sur agar âgées de 4 jours et développées à 20°. Ces cultures avaient pour origine une culture de Charrin et Roger. Les deux autres centimètres cubes de l'émulsion ont été ingérés par le cobaye indiqué dans l'obs. IV. Le premier cobaye est mort au bout de 10 jours. Autopsie : Cæcum infiltré de granulations et de plaques d'aspect ca-

séeux. Sur le reste de l'intestin, la tuberculose est douteuse. Hypertrophie des ganglions abdominaux. Foie semé de fines granulations blanchâtres. Quelques granulations aussi sur la rate. Ascite. Poumons congestionnés.

Obs. IV. — *Ingestion par un cobaye d'une dose massive de culture de pseudo-tuberculose. Ce cobaye reste sain, tandis qu'une dose semblable de la même culture a déterminé une pseudo-tuberculose intestinale, ganglionnaire et hépatique chez un autre cobaye.*

Ce cobaye a ingéré le 7 mai la même émulsion de culture que le cobaye de l'obs. III et à dose égale. C'est une femelle qui a fait des petits et se portait bien 3 mois après cette ingestion; sacrifiée alors, elle ne présentait aucune lésion.

Obs. V. — *Ingestion par un cobaye de 5 cc. de solution aqueuse de carbonate de soude, puis d'une dose massive de culture de pseudo-tuberculose. Mort au bout de 6 jours sans tuberculose visible, mais avec des foyers miliaires de pseudo-tuberculose hépatique constatés au microscope.*

On fait avaler à un cobaye avec le tube biberon 5 cc. d'une solution de carbonate de soude à 5 p. 100, puis un quart d'heure après une dose massive de culture de pseudo-tuberculose représentée par 1 cc. d'une émulsion obtenue en délayant dans 2 cc. d'eau stérilisée 3 cultures sur agar âgées respectivement de 2, 11, 46 jours. Ces cultures proviennent par ensemencements successifs d'une culture de Charrin et Roger. Le centimètre cube restant est ingéré par le cobaye de l'obs. IV.

L'animal est mort au bout de 6 jours. Autopsie : La surface de l'intestin est collante, poisseuse, sans exsudat visible ni fausses membranes. Quelques ganglions péritonéaux paraissent hypertrophiés. La rate est petite. Pas d'autres lésions macroscopiques.

Sur des coupes du foie examinées au microscope, rares et très petites granulations formées de faibles agglomérations leucocytiques.

Des tubes d'agar ensemencés avec le foie ont donné des cultures. Une de ces cultures inoculées dans l'abdomen

d'un cobaye l'a étu en 6 jours avec les lésions péritonéales qu'on observe dans la pseudo-tuberculose par inoculation abdominale.

Obs. VI. — *Ingestion par un cobaye d'une dose massive de culture de pseudo-tuberculose. Mort au bout de 8 jours. Pseudo-tuberculose de l'intestin, des ganglions abdominaux, du foie.*

Ce cobaye avale 1 cc. de l'émulsion indiquée dans l'observation V et qui représente une dose énorme de culture, mais sans ingestion préalable de carbonate de soude. Il meurt au bout de 8 jours. Autopsie : Tubercules de la grosseur d'un grain de millet sur le cæcum. Quelques tubercules sur les côlons. Hypertrophie des ganglions abdominaux. Pseudo-tuberculose miliaire du foie. Hypertrophie de la rate sans tubercules apparents. Poumons congestionnés.

A l'examen microscopique, le foie présente des granulations qui offrent toujours le même type de structure : accumulation de leucocytes, disparition des travées lobulaires au niveau de la lésion.

Cette structure est la même pour les tubercules du cæcum. Ceux-ci sont situés dans le tissu sous-muqueux, limités d'un côté par la tunique musculeuse de l'intestin, de l'autre par la couche musculaire de la muqueuse. Cette couche musculaire est rompue en un point, sur la coupe que nous examinons pour faire cette description, et les glandes de Lieberkühn privées du soutien que leur offre normalement le plan musculaire sous-jacent se sont effrondrées. Leurs revêtements épithéliaux sont divisés en tronçons plongés au sein de la masse des leucocytes du foyer.

Obs. VII. — *Ingestion par un cobaye de 5 centimètres cubes de solution de carbonate de soude, puis ingestion d'une dose massive de culture. Mort le dixième jour. Entérite sans tubercules visibles de l'intestin. Pseudo-tubercules microscopiques du foie et des ganglions abdominaux.*

On fait avaler à un cobaye 5 cc. d'une solution aqueuse de carbonate de soude à 5 p. 100, puis quelques instants

après une dose massive de cultures de pseudo-tuberculose, à savoir : 1 cc. de l'émulsion obtenue en délayant dans 2 cc. d'eau stérilisée deux de nos cultures sur agar, l'une âgée de 4 jours, l'autre de 48 jours (1). L'animal meurt au bout d'une semaine. Autopsie : Péritoine poisseux sans pus ni fausses membranes. Intestin grêle d'une rougeur anormale. Foie et rate sains en apparence. Un ganglion abdominal hypertrophié. Poumons indemnes. Sur des coupes du foie, nombreuses granulations. Le ganglion hypertrophié présente aussi des nodules miliaires.

Des tubes de gélose ensemencés avec le foie de ce cobaye ont donné des cultures. La virulence d'une de ces cultures a été vérifiée sur un cobaye inoculé dans l'abdomen et mort en 6 jours avec les lésions ordinaires de la pseudo-tuberculose par inoculation péritonéale.

Obs. VIII. — *Ingestion par un cobaye d'une dose massive de culture de pseudo-tuberculose. Lésions très limitées de l'intestin; pseudo-tuberculose du foie, de la rate et des ganglions abdominaux.*

Ce cobaye a ingéré la même émulsion que le cobaye précédent et en même quantité (1 cc.), mais il n'a pas avalé préalablement de solution de carbonate de soude. Il est sacrifié au bout de 23 jours.

Autopsie : Masses pseudo-tuberculeuses ayant le volume de gros pois infiltrant le méso-cæcum et englobant les ganglions correspondants. Çà et là le péritoine présente des taches laiteuses. Quelques petites granulations miliaires sur le gros intestin. Un seul nodule de 0,005 de diamètre sur le cæcum. Pas d'autres lésions intestinales visibles. Pseudo-tuberculose miliaire du foie tout à fait semblable d'aspect à la tuberculose bacillaire de Koch. Rate hypertrophiée avec quelques granulations superficielles. Poumons d'apparence saine. En résumé, la pseudo-tuberculose des ganglions et du péritoine, celles du foie et de la rate, forment les lésions dominantes. A l'exception de quelques granulations et d'un

(1) Le centimètre cube restant a été ingéré par le cobaye de l'obs. VIII.

nodule caséeux du cæcum, l'intestin paraît sain. Des cultures ont été obtenues par ensemencement du foie.

Examen histologique : Dans les ganglions de l'abdomen, dans le foie, dans les parois de l'intestin, la lésion est toujours constituée par des amas de petites cellules arrondies plus ou moins serrées les unes contre les autres, amas circonscrits par des zones conjonctives d'épaisseur variable.

Pas de microbes visibles sur les coupes colorées par la méthode de Kühne.

Obs. IX. — *Ingestion de culture de pseudo-tuberculose par 6 cobayes dont deux ont subi un jeûne de 24 heures, deux autres ont reçu une injection abdominale de 1/2 centimètre cube de teinture d'opium et les deux derniers n'ont été soumis à un aucun traitement antérieur.*

3 cultures de pseudo-tuberculose de Charrin et Roger sont délayées dans 6 cc. d'eau stérilisée. Le 23 novembre, on fait ingérer 1 cc. de cette émulsion à chacun des 6 cobayes suivants : 1°, 2 cobayes *a*, *b*, à jeun depuis 24 heures ; 2°, 2 cobayes *c*, *d*, auxquels on vient de faire 5 minutes auparavant une injection de teinture d'opium dans l'abdomen à la dose de 1/2 cc. et qui a produit un état de résolution musculaire absolue ; 3°, 2 cobayes *e*, *f*, n'ayant subi aucun traitement préalable.

Le cobaye *a* meurt le 25 novembre. Pas de lésions visibles. Des tubes d'agar ensemencés avec le foie ne donnent pas de culture. On ne peut sûrement attribuer la mort à la pseudo-tuberculose qui ne tue pas aussi vite, et qui, d'ailleurs, en supposant la possibilité d'une forme suraiguë due à l'état de faiblesse de l'animal, aurait infecté le foie.

Le cobaye *b* est sacrifié le 31 décembre ; on ne constate pas d'autre lésion visible qu'un point blanchâtre à la face inférieure du foie.

Les cobayes *c* et *d* sont tués également le 31 décembre. L'un d'eux présente un ganglion légèrement hypertrophié au niveau du méso-cæcum, l'autre une adhérence entre le foie et l'intestin au niveau de laquelle existe un foyer caséeux.

Le cobaye *e*, sacrifié aussi le 31 décembre, n'offre aucune lésion.

Le cobaye *f* meurt le 3 décembre, 14 jours après l'ingestion. A l'autopsie, on constate un type de pseudo-tuberculose intestinale étendue au cæcum et à l'intestin grêle avec pseudo-tuberculose des ganglions abdominaux, du foie et de la rate, qui sont semés de nombreuses granulations. Rien de visible aux poumons et aux reins.

Obs. X. — *Inoculation de quelques gouttes de culture de pseudo-tuberculose dans la trachée de deux cobayes. Mort au bout de 4 et 5 jours, avec des lésions ayant l'aspect de la pneumonie caséeuse.*

Deux cobayes ont été inoculés dans la trachée, le 19 juin, avec quelques gouttes d'une de nos cultures de pseudo-tuberculose délayée dans l'eau stérilisée. L'un est mort le 23 juin, l'autre le 24. L'un et l'autre présentaient des lésions qui rappelaient la pneumonie caséeuse de l'homme.

Peu de temps auparavant, nous avions observé des lésions semblables sur un cobaye auquel on avait fait ingérer, à l'aide d'une mince sonde en gomme, une culture de pseudo-tuberculose (1). Quelques gouttes de la culture s'étaient sans doute introduites dans la trachée, au moment du retrait de la sonde, car le cobaye mourut au bout de quelques jours avec une double pneumonie caséeuse typique et sans altérations abdominales. On retrouvait dans le poumon des zooglées caractéristiques, les unes massives, les autres en couronne.

(1) La culture, dans le cas, était une première culture obtenue par ensemencement d'un tube d'agar avec le foie d'un cobaye atteint de tuberculose zoogléique.